UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1946-1947 - N° 109

CHOLINESTERASE et PATHOGENIE DES ACCIDENTS SERIQUES

Travail du Laboratoire de Clinique de Médecine Infantile
de M. le Professeur FONTAN

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et Soutenue publiquement le Mercredi 23 Juillet 1947

par

Liliane DAGRET
Ancienne Externe des Hôpitaux
Née à BORDEAUX le 16 Septembre 1923

Examinateurs de la Thèse :
- MM. FONTAN, professeur ..... *Président*
- DAMADE, professeur ..... *Juges*
- POUYANNE, agrégé ..... *Juges*
- DUBARRY, agrégé ..... *Juges*

GRANDE IMPRIMERIE FOREZIENNE
7, 9, rue Bourgneuf, ROANNE (Loire)

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen . . . . . M. DUPÉRIÉ
Assesseur . . . . . M. LABAT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, A· MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET PÉRÉ.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ
id	CREYX
Clinique chirurgicale et gynécologique	PAPIN
Clinique chirurgicale	CHARRIER
Clinique d'accouchements .	RIVIÈRE
Anatomie pathologique et microscopie clinique . . .	DE GRAILLY
Anatomie	VILLEMIN
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL
Hygiène	PIÉCHAUD
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale . . .	N.
Chimie	CHELLE
Botanique et matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants, ...	FONTAN
Zoologie et parasitologie . .	SIGALAS

	MM.
Médecine expérimentale . .	AUBERTIN
Clinique ophtalmologique . .	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT
Clinique des maladies infectieuses	DAMADE
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies nerveuses	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	N.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ

MM. PERRENS (Maladies mentales). FAUGÈRE (Obstétrique)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR	Obstétrique	MAHON
Histologie	N.	Ophtalmologie	BESSIÈRES
Physiologie	N	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Médecine générale	BROUSTET	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
id	SARIC	Chimie médicale	TAYEAU
id	DUBARRY	Physique médicale	REBOUL
id	J.-F. TRAISSAC	Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	CASTAGNOU
id	N.	Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD
id	N	Pharmacie	MESNARD
Chirurgie générale	N.	id	N
id	MASSÉ	Histoire naturelle médicale et parasitologie	N.
id	MAGENDIE		
id	POUYANNE		
id	LAUMONIER		
Obstétrique	N.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSÉ	Pharmacie galénique	MESNARD
Accouchements	FAUGÈRE	Bactériologie	MOUREAU
Puériculture	PÉRY	Physiologie	Mlle ROUGIER
Zoologie et parasitologie	N.	Chimie biologique	TAYEAU
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI	Parasitologie, biologie appliquée	PAUTRIZEL
Ophtalmologie	N	Pathologie chirurgicale	VILLAR
Anatomie	RIGAUD	id	N.
Chimie générale	CASTAGNOU	Electro-radiologie	CAILLON
Botanique	GIRARD		
Cryptogamie	GIRARD		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 Août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

UNIVERSITE DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

1946-1947 - N° 109

CHOLINESTERASE et PATHOGENIE DES ACCIDENTS SERIQUES

Travail du Laboratoire de Clinique de Médecine Infantile
de M. le Professeur FONTAN

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et Soutenue publiquement le Mercredi 23 Juillet 1947

Ancienne Externe des Hopitaux
Née à BORDEAUX le 15 Septembre 1923

Examinateurs de la Thèse :

MM. FONTAN, professeur ..... *Président*
DAMADE, professeur .....
POUYANNE, agrégé ..... *Juges*
DUBARRY, agrégé .....

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Cholinesterase et Pathogénie

des

Accidents Sériques

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536508_0085

A MES PARENTS

A MON FIANCÉ

MEIS ET AMICIS

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ

ET DES HOPITAUX

A Monsieur le Docteur P. VERGER

MÉDECIN DES HOPITAUX

Dont les avis et les encouragements nous ont été une aide précieuse.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur SERVANTIE

BIOLOGISTE DES HOPITAUX

DIRECTEUR DU LABORATOIRE DE BIOLOGIE DE L'HOPITAL SAINT-ANDRÉ

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

Avec nos remerciements pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à notre travail et les conseils qu'il nous a donnés.

A Monsieur le Professeur AUBERTIN

PROFESSEUR DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE
MÉDECIN DES HOPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE
CHEVALIER DE L'ORDRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Qui a mis à notre disposition les observations de ses petits malades de la diphtérie.

Nous le prions de croire à notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur LOUBAT

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE INFANTILE ET ORTHOPÉDIE
CHIRURGIEN DES HOPITAUX
MEMBRE ASSOCIÉ NATIONAL DE L'ACADÉMIE DE CHIRURGIE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qui, voulant bien se souvenir de notre stage d'externe en chirurgie orthopédique, nous a autorisée à poursuivre nos travaux dans son Service.

Nous lui adressons l'hommage de notre reconnaissance.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

A Monsieur le Professeur Agrégé DUBARRY

MÉDECIN DES HOPITAUX

En témoignage de profonde gratitude pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de siéger dans notre Jury de Thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé POUYANNE

CHIRURGIEN DES HOPITAUX

A l'Hôpital comme à la Faculté vous avez toujours été pour nous un exemple et un maître.

Soyez ici remercié pour la bienveillance dont nous fûmes si souvent l'objet de votre part et que vous nous témoignez encore aujourd'hui en acceptant de juger notre travail.

A Monsieur le Professeur DAMADE

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES
MÉDECIN DES HOPITAUX
MÉDAILLE D'ARGENT DES EPIDÉMIES
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER D'ACADÉMIE

Mon cher Maître,

Nous ne pouvons oublier que nous avons été votre élève avec tant de profit.

Au moment de clôre ces études médicales, c'est pour nous un honneur de vous avoir parmi nos Juges et de vous exprimer notre admiration et notre reconnaissance.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur **FONTAN**

PROFESSEUR DE CLINIQUE DE MÉDECINE INFANTILE

MÉDECIN DES HOPITAUX

OFFICIER D'ACADÉMIE

Mon Cher Maître,

Bien des liens nous attachent à votre service où vous prodiguez chaque jour un enseignement dont la valeur n'a d'égale que l'étendue.

Après avoir inspiré le sujet de notre Thèse vous nous faites l'honneur d'en accepter la présidence.

Nous ne saurions trop vous assurer de notre gratitude et de notre attachement respectueusement admiratif.

CHOLINESTÉRASE ET PATHOGENIE DES ACCIDENTS SÉRIQUES

INTRODUCTION

S'il est un problème particulièrement discuté, c'est bien celui de la pathogénie des accidents sériques. Depuis la fin du siècle dernier jusqu'à nos jours, il a fourni matière à de nombreux travaux sans qu'il puisse y être donné une solution absolument définitive dans tous les domaines.

Ayant, au cours de nos stages à l'Hôpital des Enfants, observé fréquemment des maladies sériques, l'idée nous est venue d'apporter une contribution modeste à l'élaboration de ce vaste édifice grâce à une méthode biologique récemment vulgarisée : la mesure de la cholinestérase dans le sang.

Ce travail a été effectué au laboratoire de clinique infantile de Monsieur le Professeur FONTAN, d'après une technique à laquelle Monsieur le Docteur SERVANTIE, avec toute la bienveillance qui lui est coutumière, a bien voulu nous initier. Les dosages furent faits pour la plupart sur les petits malades du service de la diphtérie.

Dans la première partie de notre exposé nous rappellerons les théories émises jusqu'à nos jours sur la pathogénie des accidents sériques, puis les acquisitions récentes sur la cholinestérase, enfin nous exposerons nos propres résultats et nous terminerons par un essai de synthèse des divers éléments du problème.

Nous regrettons que notre travail ne soit pas aussi complet que nous l'aurions désiré. A tous ceux qui nous ont facilité nos recherches nous adressons, ici, nos plus sincères remerciements.

PREMIÈRE PARTIE

LA PATHOGÉNIE DES ACCIDENTS SÉRIQUES

CHAPITRE PREMIER

LES THEORIES CLASSIQUES

C. Richet, en 1891, décrit les premiers accidents survenus avec le sérum antituberculeux tandis que Roux et Martin en présentent une étude d'ensemble au Congrès de Budapest en 1894.

Tout d'abord on considère ces accidents comme toxiques. On tenait pour responsable tantôt le sérum lui-même dont la nature hétérogène expliquerait la nocivité, tantôt les toxines ou les corps microbiens détruits par le sérum thérapeutique.

Par la suite l'importante découverte de l'anaphylaxie par C. Richet, fit distinguer dans ces troubles deux phénomènes différents :

1°) Les accidents de réinjection dont la nature anaphylactique paraît certaine ;

2°) Les accidents de primo-injection dont la nature toxique est la plus vraisemblable.

La découverte de la colloïdoclasie par Widal est venue parfaire cette théorie en rendant compte des troubles de primo-injection.

Plus récemment, V. de Lavergne, reprenant et complétant une thèse défendue par Von Pirquet, tente d'unifier la pathogénie des accidents sériques en les rangeant tous dans l'anaphylaxie, tandis que Tzang apporte sa théorie de l'intolérance

Nous allons reprendre brièvement ces diverses conceptions, non d'après leur chronologie mais en nous basant sur la division clinique en accidents précoces et tardifs.

1) LES ACCIDENTS PRECOCES

Les accidents immédiats revêtent le type d'un choc brutal. Ils surviennent rarement lors de la première injection excepté si celle-ci est faite par voie veineuse, mais sont beaucoup plus fréquents au cours des réinjections. Plusieurs théories dérivées de l'expérimentation physiologique en rendent assez bien compte, mais leur mécanisme intime reste peu précis.

1°) *THEORIE DE L'ANAPHYLAXIE.*

C. Richet et Portier en 1903, étudiant l'action d'un poison contenu dans les tentacules d'actinies découvrent l'anaphylaxie. Ils montrent que l'injection d'un antigène spécifique à une dose non toxique, confère à l'animal qui le reçoit, une sensibilité telle qu'une réinjection devient rapidement mortelle. Cette propriété nouvelle a pour caractères principaux :

a) de n'apparaître qu'après un temps de latence.

b) de disparaître temporairement après un choc anaphylactique ou une injection d'antigène à une dose telle que le choc n'a pas lieu (méthode désensibilisante de Besredka).

c) d'être transmissible à un sujet neuf par injection de sérum d'un sujet préparé (anaphylaxie passive) ; mais contrairement à ce qui se passe en cas d'injection d'un sérum antimicrobien la propriété nouvelle n'apparaît qu'après un temps de latence de 24 heures (Besredka).

Les accidents précoces de la réinjection de sérum remplissent ces conditions (Arthus, Th. Smith, Besredka, etc...)

Arthus, à la même époque, décrit le phénomène qui porte son nom : si on fait à un animal des injections répétées de sérum hétérogène au bout de la 3e ou 4e réinoculation apparaît au niveau du point de piqure, une tuméfaction inflammatoire qui devient de plus en plus intense. Arthus puis M. Nicolle, interprètent ce phénomène comme une réaction d'anaphylaxie.

2°) *THEORIE DE LA COLLOIDOCLASIE.*

Widal et Abrami, en 1914, montrent que des accidents de choc brutal peuvent survenir chez certains sujets prédiposés, en dehors de toute sensibilisation préalable, lors de l'injection de substances les plus diverses, et rapprochent ces faits du choc peptonique décrit par Nolf qui ne demande pas non plus d'injection préparante. Ils retrouvent dans tous les cas un syndrome commun : la crise hémoclasique faite de troubles vaso-moteurs avec hypotension, lipothymie, vaso-dilatation cutanée et de troubles sanguins :

leucopénie, mononucléose, aspect rutilant du sang avec abaissement de son indice réfractométrique.

Widal remarque chez les malades qui présentent ce phénomène, une parenté morbide : asthme, urticaire, ecxéma, goutte, migraine, etc.... et décrit la diathèse hémocolloïdoclasique caractérisée par une instabilité de l'équilibre colloïdal du plasmatelle que cet équilibre peut être rompu par l'introduction d'une substance hétérogène.

Ainsi, non seulement peuvent s'expliquer les accidents immédiats de la sérothérapie indépendants de toute sensibilisation préalable, mais encore l'anaphylaxie apparaît comme un cas particulier et spécifique de la colloïdoclasie.

3°) *THÉORIE DE L'ALLERGIE.*

Von Pirquet et Schik en 1904 développent la notion d'allergie et l'appliquent aux accidents de réinjection de sérum thérapeutique. Pour eux est en état d'allergie, tout organisme qui réagit à la pénétration seconde d'un antigène microbien ou protidique d'une façon différente de celle dont il a réagi à la première pénétration. Ultérieurement on a défini une allergie non spécifique : hétéroallergie, phénomène de Schwartzmann-Sanarelli, qui rend compte des accidents de primo-injection.

Pour les auteurs allemands l'anaphylaxie n'est qu'un cas particulier de l'allergie ou, comme l'écrit Sezary, : « une réaction allergique générale qui se produit dans les systèmes vasculo-sanguin, et semble liée à la présence dans le sang d'un anticorps spécial ». L'allergie, au contraire, ne possède aucun support humoral mais consiste en une réactivité cellulaire spéciale développée surtout au niveau du système neurovégétatif.

4°) *MÉCANISME DU CHOC PRECOCE.*

a) *Théories chimiques.*

Charles Richet interprète l'anaphylaxie comme étant dûe à la formation dans le sang après l'injection préparante d'une substance atoxique : la toxogénine. Cette toxogénine mise au contact de l'antigène au moment de la réinjection donne naissance à une apotoxine qui constitue le poison anaphylactique.

Friedberger apporte, quelques années plus tard, sa théorie de l'anaphylatoxie qui est d'abord universellement admise (Richet, - Bordet, etc...). Pour lui, à la suite de la première injection prend naissance une précipitine qui, mise en contact avec le sérum sensibilisant, donne un précipité. Ce précipité se combine avec l'alexine

du sang; il se produit ainsi une substance nouvelle : l'anaphylatoxine, qui serait responsable du choc. L'existence de l'anaphylatoxine est indubitable, mais ce produit n'est pas tenu aujourd'hui pour responsable de l'anaphylaxie (Besredka).

En effet, ni son mode de préparation, ni son mode d'action ne concordent avec ce que l'on sait de l'anaphylaxie. L'anaphylatoxie ne peut être engendrée que chez des animaux capables de produire des précipitines contrairement à l'anaphylaxie qui existe dans toutes les espèces (Kraus)

Pour Besredka l'existence des anticorps-poisons de l'anaphylaxie n'est pas encore prouvée.

b) *Théories Physiques.*

Widal pense que l'introduction d'une substance hétérogène provoque une rupture de l'équilibre colloïdal plasmatique. Pour Besredka il s'agirait également d'une rupture de l'équilibre physique, mais secondaire à une action cellulaire.

Lumière invoque le mécanisme de la floculation, c'est-à-dire l'agglomération en micelles de molécules colloïdales, en se basant sur la ressemblance du choc sérique avec le choc expérimental obtenu à l'aide de baryte. Cette explication est invérifiable.

c) *Théories cellulaires.*

Besredka interprète la sensibilisation comme étant de nature locale et non humorale. Il pense que la substance anaphylactique se fixe électivement sur les cellules réceptives à la manière d'une toxine ou d'une couleur : « il y a un effet toxique consécutif à l'union de la cellule sensibilisée avec le sensibiligène introduit en seconde injection ».

Kritschewsky et Mackenzie arrivent à des conclusions semblables.

Pour de nombreux autres expérimentateurs, le phénomène principal consiste en une rupture de l'équilibre neuro-végétatif (Bouche et Hustin ; Tinel, Santenoise et Garrelon .

II. — LES ACCIDENTS TARDIFS

La pathogénie des accidents tardifs est d'une étude plus délicate car les petits animaux de laboratoire ne présentent pas l'équivalent de la maladie du sérum ; aussi est-elle beaucoup plus discutée.

Nous allons passer en revue les diverses théories émises en les groupant un peu artificiellement sous quatre rubriques : Théories toxiques, infectieuses, du choc, et de l'intolérance.

1° *Théories toxiques.*

La maladie sérique fut longtemps considérée comme le résultat d'une intoxication (C. Richet) dûe à la présence d'une substance nocive dans le sérum thérapeutique : l'existence de tels corps n'a jamais pu être démontrée et la théorie de la toxicité directe ne trouve plus aujourd'hui de défenseurs. Seule l'intoxication secondaire à la désintégration des protéines étrangères ou à l'altération par le sérum des parenchymes pourrait être admise (Weissenbach et Dreyfus mais elle ne semble pas avoir beaucoup retenu l'attention des chercheurs.

Lemaire et Marfan reprenant les travaux de Moro et Hamburger décèlent dans le sang au moment des accidents sériques la présence de précipitines dont le rôle serait de détruire le sérum hétérogène. Quand la maladie du sérum ne se produit pas on n'assiste pas à la formation des précipitines. Lemaire pense que la précipitation de la substance toxique détermine des thrombus vasculaires et explique l'érythème. L'existence des précipitines a été confirmée par Behring, Von Pirquet, Francioni, Mackenzie, Ramon, etc..., mais leur rôle est diversement interprété. Si les précédents auteurs en font la cause de la maladie du sérum, beaucoup d'autres pensent que l'on peut conclure à un rapport des deux phénomènes (de Baesch, Stanley, Byard, Widal, et Rostaine, Weil) d'autant plus qu'il n'y a pas entre eux de parallélisme constant (Lloyd-Jonnes et Fleischer, Nattan-Larrier).

2°) *Théories infectieuses.*

Briot et Dopter notent une libération de toxines quand on met en présence un sérum spécifique avec le germe pour lequel il est préparé. Partant de ce fait on a voulu expliquer la maladie sérique. L'expérience clinique enlève toute valeur à cette thèse au moins dans la majorité des cas ; en effet, la fréquence des accidents est la même chez les sujets sains que chez les malades qui reçoivent du sérum.

Milian s'est efforcé d'appliquer sa conception générale du biotropisme à la maladie sérique. Pour lui, à la faveur de l'injection des protéines étrangères se crée une sorte d'énergie qui permet le développement des processus infectieux ; à l'appui de cette théorie il apporte les preuves suivantes :

a) Ressemblance avec les accidents du 9e jour du traitement arsénical dont la nature infectieuse semble prouvée.

b) essence microbienne fréquente de l'urticaire : présence de staphylocoques dans 80 % des cas à la surface de la plaque.

c) Existence de « maladie spontanée du sérum ».

Ces arguments s'avèrent de peu de valeur : la ressemblance avec les accidents du 9e jour ou l'existence d'érythèmes spontanés de types sérique ne signifie par identité de nature. Quant à la présence de staphylocoques au niveau de la peau, elle est un fait banal.

Cependant certains accidents : érythèmes polymorphes septiques de Marfan et Lemaire, scarlatinoïdes de Mussy, certains bubons, etc... peuvent relever de cette pathogénie.

3° *Théories du Choc.*

Von Pirquet et Schik attribuaient les accidents tardifs, de même que les accidents précoces, à l'allergie, arguant le fait de leur survenue plus rapide après les réinjections. Ce raccourcissement de l'incubation, s'il montre l'intervention de la sensibilisation, n'implique pas que la maladie soit d'origine allergique.

De Lavergne reprenant cette théorie constate que les troubles cliniques de la maladie du sérum de caractère à la fois fugace et fluxionnaire, rappellent ceux du choc anaphylactique. Il pense que la première injection est à la fois, sensibilisante et déchaînante : le sérum prépare l'organisme et, dès que la sensibilisation est réalisée, il déclanche les accidents de même qu'une injection seconde.

Ramel soutient une théorie semblable qu'il appuie sur le fait qu'une injection de plasma d'un malade en accidents sériques provoque dans les 24 heures suivantes une papule urticarienne chez un sujet neuf. Il explique ce fait par la production d'anticorps à élaboration lente qui réagiraient sur l'antigène encore présent.

Cette théorie est passible de graves critiques :

a) L'expérience clinique a montré, de même que pour l'anaphylaxie expérimentale (C. Richet) que la réinjection ne produit de choc qu'après la disparition de l'antigène (Besredka).

b) La méthode de désensibilisation n'a aucune action sur la maladie sérique alors qu'elle empêche le déclachement du choc anaphylactique.

c) La réaction de la peau du sujet neuf à l'intra-dermo-réaction de plasma d'un sujet atteint d'accidents sériques s'explique aussi bien par la présence de substances irritantes que par celle d'anticorps.

d) Cette conception de l'anaphylaxie s'éloigne complètement du phénomène physiologique décrit par C. Richet.

4° *Théorie de l'intolérance.*

Face à ces nombreuses pathogénies dont aucune n'est satisfaisante entièrement, Tzank a apporté la notion d'intolérance que tout

le monde peut admettre car elle ne préjuge en rien du mécanisme intime des accidents. Opposée à la notion d'intoxication elle met en valeur le rôle capital du terrain, l'inconstance des accidents et leur caractère polymorphe selon les susceptibilités de chaque tissu, enfin le peu d'influence des doses administrées.

CONCLUSIONS

Nous conclurons cette étude en remarquant que l'on a voulu interpréter prématurément des phénomènes physiologiques et assimiler les uns aux autres, pour en rendre la compréhension plus facile, des faits qui ne se ressemblent qu'en apparence. Avec Besredka on peut écrire : " Si l'on est mal renseigné sur le processus qui prépare l'hypersensibilité ne serait-ce pas en raison de l'orientation imprimée dès le début à l'ensemble des recherches sur l'anaphylaxie ? Ne serait-ce pas pour la raison que l'anaphylaxie au lieu de rester en physiologie où elle vit le jour, fut aussitôt accaparée par les microbiologistes et tout naturellement envisagée sous le signe d'antigène et d'anticorps ? "

CHAPITRE DEUXIEME

LES TRAVAUX RECENTS

Le grand nombre de théories émises pour expliquer les accidents sériques, basées sur la réaction antigène-anticorps, a incité les chercheurs à s'adresser à d'autres techniques. D'importants travaux ont ainsi vu le jour; la plupart sont récents, d'autres déjà plus anciens, ne peuvent être interprètés qu'à la lumière des recherches modernes. Nous allons les grouper un peu arbitrairement en prenant comme plan directeur les constatations anatomo-cliniques; que nous apprennent-elles en effet?

Les accidents sériques, tant la maladie du sérum que le choc précoce, sont dominés par des modifications vaso motrices et inflammatoires. Cette constation est affirmée :

1° Par la clinique : chute tensionnelle, tendance lipothymique, éruptions diverses avec infiltration cutanée, phénomènes inflammatoires des réactions locales et du gonflement, etc...

2° Par la capillaroscopie : le microscope met en évidence une vaso-dilatation artériolaire, une vaso-dilatation de l'anse capillaire dans sa partie artériolaire avec exsudation, et une vaso-constriction de l'anse capillaire veineuse. On ne peut expliquer ce fait qu'en admettant : " que l'exudation elle-même provoque la compression secondaire des vaisseaux capillaires primitivement dilatés " (Tinel).

3° Par l'anatomie pathologique ; cette étude fut rarement faite chez l'homme car les accidents sériques sont exceptionnellement mortels, aussi est-on obligé de faire appel à l'expérimentation.

Dans le choc les rares autopsies pratiquées ont permis de retrouver les lésions constatées chez l'animal : vaso-dilatation généralisée de tous les capillaires et artérioles avec, par endroit extravasation sanguine ; les endothéliums sont très altérés.

R. Laporte, au cours du phénomène d'Arthus, trouve de même une vaso-dilatation intense avec extravasation sanguine et œdème du tissus cellulaire ; les cellules mésenchymateuses perdent leurs connections et prennent le type histiocytaire.

Cet ensemble de faits met bien en relief l'importance des réactions vasculaires et inflammatoires, phénomènes dans lesquels interviennent le système réticulo-endothélial et le système neuro-végétatif reliés entre eux par les intermédiaires chimiques.

A. — *Rôle du SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL.*

Les différents élémements mésenchymateux groupés par Aschoff constituent, du fait de leurs propriétés réactionnelles et pexiques vis-à-vis des agents vulnérants exogènes ou endogènes, le système cellulaire chargé de la défense de l'organisme. Son rôle est nettement défini au cours des accidents de la sérothérapie, qu'il s'agisse du choc ou de la maladie sérique.

Au cours du choc anaphylactique chez l'homme, l'inversion de la formule sanguine avec augmentation brutale des monocytes et des plaquettes vient attester la réaction réticulo-endothéliale (Biedl et Kraus) L'étude histologique et physiologique expérimentale renforce cette constation.

Drouet et Florentin trouvent une forte réaction du parenchyme splénique de cobayes soumis à des injections de sérum hétérogène : il se produit une prolifération intense des histiocytes avec nombreuses figures de mitose tandis que les éléments lymphoïdes diminuent d'importance. Si les injections sont répétées les cordons de Billroth se réduisent à leur substratum réticulé et les cellules endothéliales desquamées se trouvent en grande abondance dans les sinus sanguins.

Moldovan et Zolaya réalisent une protection contre le choc en bloquant le système réticulo-endothélial de cobaye sensibilisé par l'encre de chine. L'injection déchaînante ne déclanche plus alors qu'une réaction faible et non mortelle. Besredka réalise la même chose en employant l'atoxyl.

Florentin et Drouet font l'expérience inverse et montrent que les histrocytes après plusieurs injections rapprochées non mortelles sont incapables de fixer les colorants vitaux ; seuls quelques éléments sont colorés.

Ces diverses considérations attestent l'intervention des cellules réticulo-endothéliales dans le choc anaphylactique.

Au cours de la maladie du sérum cette intervention est plus difficile à établir puisque l'homme seul en est atteint, ce qui empêche l'expérimentation. Cependant chacun sait avec quelle fréquence les ganglions lymphatiques riches en éléments histiocytaires sont hypertrophiés. La prolifération endothéliale et mésenchymateuse au niveau des tissus enflammés (phénomènes d'Arthus, érythèmes divers) est, elle aussi, bien connue (Reilly Laporte, etc...)

La traduction hématologique de cette irritation a été retrouvée par Florentin et Drouet dans la monocytose sanguine laquelle n'apparaît que s'il y a des accidents sériques. Pour eux le " système

réticulo-endothélial réagit nettement au cours de la maladie du sérum ; cette réaction se traduit par des poussées de monocytose ".

B) *ROLE DU SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF.*

Reilly et ses collaborateurs ont montré par leurs travaux que : " la réactivité des cellules mésenchymateuses est pour une large part la conséquence d'une irritabilité neuro-végétative spécifiquement acquise ". L'intervention nerveuse est nécessaire à l'inflammation hyperergique.

En effet Friedmann sensibilise un animal vis-à-vis d'un antigène en déposant ce dernier contre un nerf végétatif ; il emploie des doses infinitésimales inactives par tout autre voie et obtient ainsi un développement très rapide de l'hyperergie.

Il réalise, de même, par la simple excitation physique assez prolongée d'un nerf végétatif des réactions de type inflammatoire avec vaso-dilatation et mobilisation des éléments parenchymateux ; si l'intensité de l'excitation est suffisante, des suffusions hémorragiques apparaissent.

Wyropajewde son côté met en évidence l'intervention du système nerveux dans la réaction hyperergique en faisant des sections nerveuses Si la section est récente, la réaction reste inchangée, mais dès que la dégénérescence est survenue elle reprend le caractère normergique. Chez l'animal non sensibilisé l'excitation du bout périphérique du nerf végétatif transforme une réaction simple en réaction hyperergique.

Ces expériences et d'autres que nous ne rapportons pas attestent le rôle du système neuro-végétatif au cours des phénomènes de sensibilisation. L'action protectrice des anesthésiques (alcool, éther, chloral) contre le choc anaphylactique (Besredka) concorde avec ces faits. On peut donc conclure avec Reilly : " Pour être d'origine tissulaire la défense n'en est pas moins conditionnée par le système nerveux qui régit et coordonne les fonctions des cellules ".

C) *LES INTERMÉDIAIRES CHIMIQUES.*

Entre les cellules effectrices et le système nerveux existent des substances chargées de transmettre l'excitation portée par la fibre nerveuse (Langley, Dale, Cannon), les substances sont les transmetteurs chimiques de l'influx nerveux. Elles sont libérées au niveau des terminaisons nerveuses, diffluent dans les cellules et les humeurs, et transportent ainsi à distance l'action du nerf ; elles sont peu stables et rapidement détruites par des enzymes spéciaux qui limitent leur action et l'empêche de dépasser son but.

Ces substances ou hormones du système nerveux sont au nombre de trois : l'acétylcholine libérée par le système para-sympathique, l'adrénaline par le système orthosympathique, et l'histamine par les nerfs sensitifs.

Au cours d'états pathologiques les intermédiaires chimiques peuvent également se former, en dehors des terminaisons nerveuses, au niveau des cellules malades ou même des humeurs. Ainsi s'expliquent de nombreux troubles morbides dûs à un déséquilibre entre la production et la destruction de ces hormones.

Deux transmetteurs chimiques nous intéressent spécialement. Ce sont ceux qui président à la vaso-dilatation : l'acétylcholine à action artérielle et l'histamine qui agit sur les capillaires. Le rôle de l'adrénaline est plus modeste ; elle n'intervient que secondairement pour corriger les troubles causés par les vaso-dilatateurs ; aussi ne nous arrêterons nous pas à son étude.

I. — ROLE DE L'HISTAMINE

a) *Rappel physiologique.*

Les remarquables travaux de Lewis, de Dale et de Krogh, ont démontré l'intervention de l'histamine dans la vaso-dilatation capillaire - Tinel, avec ses élèves, Ungar, Parrot, Grossiord, etc..., a élevé l'histamine au rang d'hormone des nerfs sensitifs.

L'histamine, produit de la désintégration des albumines tissulaires, provient d'un acide aminé : l'histidine. Elle possède une activité vaso-dilatatrice considérable, mais elle n'agit que sur les capillaires et la portion terminale des artérioles dont elle détermine une sorte de paralysie aigüe (Tinel). On a pu mettre en évidence sa présence dans le sang chaque fois qu'existe une vaso-dilatation intense.

L'histamine a une double origine nerveuse et tissulaire.

1° *Origine nerveuse.*

L'excitation de la peau, mécanique, thermique ou par irradiation, l'excitation directe des nerfs cutanés provoquent une libération d'histamine (Tinel et Ungar). Agit de même l'excitation des nerfs viscéraux par des toxiques (Reilly), par irritation endo-vasculaire (Brocard), et au moyen du choc (choc anaphylactique, colloïdo-métallique, nitritoïde, etc...)

Ces faits ne s'expliquent qu'en admettant un mécanisme neuro-histaminique dans lequel intervient un réflexe d'axone : excitation du nerf sensitif d'abord, puis libération d'histamine, enfin, vaso-dilatation capillaire. C'est ce que prouve l'expérience.

On peut donc affirmer la libération d'histamine au niveau des terminaisons sensitives vasculaires et considérer ce corps comme l'hormone de la fonction vaso-dilatatrice (TINEL).

2° *Origine tissulaire.* — (Cellules et humeurs).

L'histamine se trouve à l'état normal dans certains tissus : foie, poumons, reins, fibres lisses, hématies ; mais à l'état pathologique tous les tissus sont capables de la synthétiser : en effet, sa substance mère, l'histidine, est très répandue : " Sous l'influence d'une décarboxylase, grâce à l'abaissement du pli, et par conséquent à l'acidité, elle se transforme sur place en histamine". (LOEPER).

La décarboxylation des acides aminés dans l'organisme est donc possible : elle transforme des corps atoxiques en substances douées de propriétés pharmacodynamiques redoutables.

La réaction inflammatoire peut encore se voir après dégénérescence nerveuse, mais revêt seulement le caractère normergique (WYROPAJEW). Ce qui prouve que les cellules isolées sont capables de produire l'histamine.

3° *Destruction.*

L'histamine, après sa formation, passe dans la circulation où elle est inhibée, au bout de quelques minutes, par une distase : l'histaminase, qui sert à la protection de l'organisme. L'urine élimine une partie de l'histamine en excès.

b) *Histamine et Accidents Sériques.*

Les importantes propriétés vaso-motrices de l'histamine ont fait attribuer à ce corps, un rôle prépondérant dans le déterminisme des accidents sériques (PARROT). Voyons les éléments sur lesquels se fonde cette assertion.

1° *Choc sérique.*

L'intervention de l'histamine au cours du choc anaphylactique est prouvée par de nombreuses expériences, mais son rôle est mal établi.

DALE interprète la plupart des symptômes du choc par une mise en liberté de l'histamine.

MANWARING et ses collaborateurs, puis TINEL et UNGAR constatent, à l'aide de circulation croisée, la transmission par voie humorale d'un choc anaphylactique d'un chien sensibilisé à un autre chien neuf. Ils remarquent une hypersécrétion gastrique de l'animal neuf qu'ils attribuent à une décharge histaminique.

Le poison anaphylactique est libéré inégalement par l'organisme ; certains viscères, le foie chez le chien et l'homme (Manwaring et Brill), le poumon chez le cobaye (Bartosch et Nagel) paraissent posséder à ce point de vue, une importance particulière.

Dragstedt et Gebauer-Fuelnegg démontrent que le toxique anaphylactique ne possède aucun caractère antigène mais a toutes les propriétés de l'histamine.

En clinique au cours du choc sérique on retrouve les stigmates de cette libération d'histamine : hypotension, vaso-dilatation capillaire avec urticaire, asthme, etc...

D'autre part le choc obtenu par l'injection d'histamine ressemble au choc anaphylactique, aussi nombre d'auteurs ont-ils voulu faire de celui-ci un choc histaminique pur.

Cette thèse est combattue par Danielopolu et par Laborit et Morand notamment. Pour Danielopolu le choc histaminique existe au cours de l'accident anaphylactique, mais est secondaire à un premier choc qui serait causé par l'acétylcholine ; en effet le choc histaminique diffère du choc anaphylactique par les caractères suivants :

CHOC ANAPHYLACTIQUE	CHOC HISTAMINIQUE
Hypocoagulabilité	Coagulabilité normale ou augmentée.
Eosinophilie	Pas d'éosinophilie
Hyperglycémie portant sur le sucre libre et insuliné.	Hyperglycémie portant seulement sur le sucre libre
Diminution des globulines et albumines du sang.	Diminution des globulines augmentation des albumines.
Ne se produit pas après le jeûne	Se produit après le jeûne.
Empêché par glycose et atropine	Non empêché par glycose et atropine
Favorisé par l'ésérine.	Non favorisé par l'ésérine.
Empêché par l'injection préalable (anti-anaphylaxie)	Non empêché par l'injection préalable d'histamine.

(D'après Danielopolu).

2° *Maladie serique.*

L'intoxication sérique réalise, en somme, " les mêmes effets que l'introduction locale d'histamine ou du poison des orties, ou que la production sur place de déchets protéiques comme dans le bourrelet dermographique ".

Cette phrase montre bien l'importance attribuée par Thinel à l'histamine dans le déterminisme des accidents sériques.

Nous savons déjà qu'au cours de l'érythème sérique Ramel a mis en évidence par intradermo-réaction la présence dans le sang

d'une substance capable de produire une papule urticarienne. Roussy et Mosinger, de leur côté, décèlent une toxine analogue au cours de l'urticaire et Lehner transmet cette maladie par injection de sérum.

Les méthodes modernes de dosage de l'histamine ont montré une forte décharge de celle-ci tant dans l'urticaire que dans l'érythème sérique.

Cerqua constate une augmentation de l'histaminémie dans les premières heures qui suivent le début de l'éruption puis une baisse rapide tandis que l'urine élimine ce corps. Loeper et Parrot, Fiessinger et Gajdos, puis Desaux, Coste, Durel, etc... confirment ce fait. Loeper et ses élèves montrent qu'il ne s'agit pas seulement d'histamine, mais encore d'autres substances aminées du même type qu'ils appellent para-histamines.

L'action des anti-histaminiques de synthèse vient renforcer ces constations. En effet ces corps atténuent les éruptions sériques et font disparaître la sensation du prurit (Cailleret, Decourt, Perrault, Durel, Celice, Ferrand, etc...) mais n'ont qu'une action symptomatique et passagère : " la médication anti-histamique guérit la poussée urticarienne mais elle ne guérit pas la maladie ". (N. Fiessinger). En somme l'éruption urticarienne de la maladie sérique " constitue l'expression cutanée d'une histaminémie anormale " (Fiessinger).

Peut-on attribuer à l'histamine tous les symptômes de la maladie sérique ? Evidemment non puisque la thérapeutique spécifique s'avère seulement symptomatique.

II. — ROLE DE L'ACETYLCHOLINE

a) *Rappel physiologique.*

La choline représente l'hormone excitante du parasympathique (Gautrelet-Franck) mais n'est active que sous forme d'acétylcholine (Dale, Loewi, Fredericq). Ce corps possède une activité remarquable puisqu'il se manisfeste à la dose de 1/8 mgr. par kg. Il provoque une vaso-dilatation intense des artères et surtout des artérioles mais n'agit pas sur les capillaires ; il fait contracter les muscles lisses du tube digestif ainsi que ceux des bronches et excite les sécrétions, tout particulièrement la sécrétion pancréatique.

L'acétylcholine se comporte aux doses moyennes et fortes comme un agent parasympathico-mimétique, mais à faible dose elle a un effet inverse, sans doute par excitation de la surrénale qui provoque une sécrétion d'adrénatine (Houssay et Molinelli).

Cette hormone est essentielle à la vie de l'organisme, elle stimule toutes les fonctions depuis celles du neurone jusqu'à celles des tissus auxquels son action vaso-dilatatrice fournit le sang nourricier, en passant par les sécrétions endocrines (DANIELOPOLU).

L'atropine inhibe les effets de l'acétylcholine non en la détruisant, mais en rendant insensibles les organes effecteurs (DANIELOPOLU).

Le dosage de ce corps est actuellement impossible à cause de sa faible concentration dans les humeurs ou les tissus, ou de sa rapide destruction. Certains testes, cependant, permettent de l'identifier ; le plus employé est celui de BINET et MINZ qui utilise le muscle dorsal de sangsue.

Quel est le cycle de l'acétylcholine dans l'organisme?

1°) *Origine nerveuse.*

Tous les tissus sont riches en choline (LOHMANN, GAUTRELET) mais cette substance est peut active. Grâce à l'influx nerveux des fibres parasympathiques elle est transformée localement en acéthylcholine infiniment plus active (BACQ).

De nombreux travaux ont confirmé ce fait - BINET et MINZ retrouvent ce corps au niveau des terminaisons nerveuses du pneumogastrique après son excitation, ainsi que dans le tronc du nerf.

FREDERICQ constate que le liquide de perfusion d'un cœur dont on excite le pneumogastrique se charge d'une substance ayant toutes les propriétés de l'acétylcholine.

L'acétylcholine est donc l'hormone des nerfs parasympatiques et leur médiateur chimique.

2°) *Origine tissulaire.* (Cellules et humeurs).

DANIELOPOLU, par une série d'expériences suggestives, montre que l'acétylcholine joue un rôle de premier plan dans les phénomènes de défense. D'après lui "un antigène introduit dans l'organisme en venant au contact des cellules provoque une libération d'acétylcholine qui stimule la production de globulines, lesquelles, en contact avec l'antigène, acquièrent les propriétés spécifiques de l'anticorps". L'anticorps, au moins dans ses cellules formatrices est en relation étroite avec la choline (anticorps-choline)".

Au moment où cet anticorps rencontre l'antigène se produit le phénomène spécifique d'immunité (phylaxie) qui donne lieu à une libération d'acétylcholine. Ce corps va provoquer la formation de nouvelles globulines et pourra engendrer des troubles non spécifiques (paraphylaxie).

Cette conception est basée sur les différentes constatations expérimentales. En effet DANIELOPOLU, en injectant à des animaux, en

même temps qu'un antigène (sérum, hématies, bactéries) de l'acétylcholine, ou, ce qui revient au même, de l'ésérine, ou de la pilocarpine, obtient une vaccination plus rapide avec un taux d'anticorps beaucoup plus élevé. Au contraire s'il associe de l'atropine à la vaccination ; il retarde l'apparition de la maladie et minimise la production d'anticorps.

En clinique il retrouve des faits semblables : tous les organismes riches en précholine (hyperthyroïdiens, amphotoniques) se vaccinent facilement et acquièrent une immunité solide, tandis que les sujets débilités (fébriles, cachectiques, hypoamphotoniques) pauvres en précholine fabriquent peu d'anticorps.

Ceci montre le rôle important joué par l'acétylcholine dans les phénomènes de défense contre l'intoxication et l'infection.

3° *Destruction.*

Une fois déversée dans le milieu intérieur l'acétylcholine est rapidement hydrolysée par la cholinestérase et rendue inactive. Nous insisterons sur ces faits dans le chapître suivant.

Signalons toutefois que l'ésérine inhibe cette diastase.

b). — *Acétylcholine et accidents sériques*

1° *Choc sérique.*

Le choc sérique réunit tous les caractères du choc acétylcholinique (Danielopolu, Cighira et Nakamura, Laborit et Morand). Comme lui, il est favorisé par l'ésérine et empêché par l'atropine, le glycose et le jeûne ; il est accompagné par les mêmes modifications sanguines : hypocoagulabilité, éosinophibie, hyperglycémie, diminution des albumines et des globulines.

Danielopolu reconnait cependant l'intervention d'autres substances qui créent le choc secondaire paraphylactique histaminique ; " il est possible que durant la perturbation très intense qui se produit pendant le choc anphylactique prennent naissance de la peptone, de l'histamine et d'autres produits de désintégration albumineuse ; mais le véritable primum movens est l'hyperproduction d'acétylcholine ".

Pour lui il n'y a pas de sensibilisation préalable mais simplement enrichissement en précholine de l'organisme par l'injection préparante,

L'injection déclanchante provoque des réactions brutales parce qu'elle met en liberté, tout d'un coup, une quantité importante d'acétylcholine.

Ainsi s'expliquerait la diathèse hémocolloïdoclasique ; il s'agirait de sujets dont les tissus sont anormalement riches en précholine. La toxicité d'un sérum n'est dûe qu'à son action cholinergique.

D'après cette conception le choc anaphylactique n'est pas le phénomène spécifique mais l'accompagne, d'où le nom de choc paraphylactique que lui a donné Danielopolu.

Ceci explique la monotonie de ce choc quel que soit l'antigène employé L'antianaphylaxie elle-même se comprend facilement puisqu'elle peut être obtenue avec des substances non spécifiques (Gélose par Bordet) : il s'agit d'un phénomène de décholinisation tissulaire.

2° *Maladie du sérum.*

Le sérum, à côté de ses propriétés cholinergiques, possède des propriétés spécifiques qui créent en propre la maladie du sérum. Celle-ci résulterait de l action de l'antigène incomplètement neutralisé lorsque antigène et anticorps se trouvent en quantité importante dans l'organisme.

La fraction d'antigène non détruit (apotoxine spécifique) serait libérée par le complexe immunisant en même temps que l'acétylcholine, laquelle permettrait sa fixation sur les tissus. Cette action de l'antigène sur les tissus constitue la maladie spécifique.

L'intervention de l'acétylcholine dans le déclanchement de la maladie spécifique, serique ou autre, est affirmée par l'action de l'atropine qui en retarde le début et par celle de l'ésérine qui, au contraire, le rend plus précoce.

Une fois les accidents déclenchés deux phénomènes évoluent en même temps : " l'action spécifique qui tend à abaisser la concentration en précholine et l'action acétylcholinergique de l'antigène qui tend à l'élever.

La maladie du sérum évolue de façon différente suivant la quantité de sérum fixée et les capacités réactionnelles de l'organisme. On peut dissocier en elle deux sortes de troubles " la bradycardie et l'hypotension, la leucopénie avec mononucléose et éosinophilie sont des phénomènes acétylcholiniques ; la fièvre, les phénomènes articulaires, cutanés, névritiques sont des phénomènes spécifiques ". (Danielopolu).

Cette ingénieuse théorie montre bien l'intervention de l'acétylcholine au cours des accidents sériques tardifs mais elle n'explique pas tout, non plus que la théorie histaminique. Elle représente cependant un très gros progrès puisqu'elle a le mérite de dissocier de

l'anaphylaxie la maladie spécifique et de montrer les rapports qui unissent ces deux phénomènes. Elle est conforme à la clinique qui différencie nettement le choc sérique initial d'avec les accidents tardifs.

Parmi toutes les théories que nous venons d'énumérer il est difficile de faire un choix. Chacune d'elles tout en contenant une part de vérité, n'explique pas entièrement le mécanisme intime de production des accidents sériques.

Dans la deuxième partie de cet exposé nous étudierons, dans quelle mesure le dosage de la cholinestérase nous permet d'élucider quelque peu ce problème et d'en synthétiser les divers éléments.

Auparavant il nous a paru utile de rappeler les notions acquises par l'étude expérimentale et clinique de l'activité cholinestérasique normale.

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE DE LA CHOLINESTERASE

CHAPITRE PREMIER

LA CHOLINESTERASE TEST BIOLOGIQUE

1. — LA CHOLINESTERASE EN PHYSIOLOGIE NORMALE

De nombreux auteurs se sont attachés, au cours de ces dernières années, à l'étude du système acétylcholine-cholinestérase. On connaît depuis les travaux de Loewy et Sir Henry Dale, le rôle prépondérant de l'acétylcholine dans la transmission nerveuse volontaire et végétative : produite au niveau des synapes centrales ou neuro-musculaire, l'acétylcholine se combine avec les récepteurs cellulaires et provoque la réponse spécifique de l'organe effecteur.

Mais pour que cette réponse soit unique et rapide, pour qu'une nouvelle excitation soit possible, il est nécessaire qu'un ferment puisse attaquer l'acétylcholine dès sa formation et la rendre inactive : ce rôle capital est celui de la cholinestérase.

Déjà en 1914 Dale supposait l'existence de la cholinestérase, mais c'est en 1926 seulement que Loewi Navratil l'identifiaient dans les extraits de cœur de grenouille. Considéré tout d'abord par ces auteurs comme une propriété exclusive du myocarde, elle ne tarda pas à être mise en évidence dans les différents tissus où, d'ailleurs, elle se trouve répartie à des taux très variables.

1° *NATURE CHIMIQUE ET ROLE DE LA CHOLINESTÉRASE*

Les propriétés chimiques de la cholinestérase sont mal connues, mais elles se comporte comme un protéide du groupe de la sérum-albumine. Comme toutes les diastases elle est sensible aux variations de la température et du pH. On la trouve partout, dans le système nerveux, les divers organes, et le sang où elle existe en quantité considérable par rapport aux besoins normaux de l'individu ;

son rôle consiste à scinder l'acétylcholine en ses deux constituants chimiques : la choline et l'acide acétique - physiologiquement inactifs - suivant l'équation :

$$(CH_3)3=N-CH_2-CH_2-O-CO-CH_3 + H_2O \rightarrow (CH_3)3=N-CH_2-CH_2OH + CH_3-COOH$$

(acétylcholine) (choline) (ac. acétique).

La cholinestérase est inhibée par l'atropine, l'ésérine et les médicaments cholinergiques. L'histamine in vitro, inactive légèrement la cholinestérase du sérum humain (A. D. Herschberg).

2° *CHOLINESTERASE ET PSEUDO-CHOLINESTERASE.*

Jusqu'à ces dernières années, à la suite de travaux de Stedman et Easson, on admettait la spécificité de la cholinestérase sérique : mais en 1942 des auteurs américains (Mendell, Mindell et Rudmey, Thompson et Whitakker) partant du sérum et du pancréas du chien, isolent un extrait qui hydrolyse non seulement l'acétylcholine mais certains esters non choliniques tels le métylbutyrate, le tributyrine ou la tripropionine, et pour lequel ils proposent le nom de pseudo-cholinestérase. Par contre ils identifient dans les hématies et le cerveau du rat et du chien une cholinestérase spécifique active uniquement sur l'acétylcholine et quelques esters de la choline, et qu'ils appellent cholinestérase vraie. En outre ils démontrent que cette dernière agit en présence de quantités infimes d'acétylcholine, tandis qu'une concentration beaucoup plus forte est nécessaire pour que la pseudo-cholinestérase déploie son activité optima.

Cette découverte éclaire d'un jour nouveau le mécanisme du processus enzymatique et permet de comprendre certaines contradictions apparues au cours de son étude tant physiologique que pathologique (et sur lesquelles nous reviendrons par la suite).

Chez l'homme on admet actuellement l'existence de deux cholinestérases (Glasson 1945) : la cholinestérase spécifique qui prendrait naissance dans la moelle osseuse et que l'on trouve, en particulier, dans le cerveau et les globules rouges : c'est celle qui joue un rôle capital dans le système de médiation cholinergique neuro-musculaire. - La pseudo cholinestérase dont les fluctuations sont liées à celles de la sérum-albumine et qui paraît avoir, comme elle, une origine hépatique (Moardle 1940, Faber 1943, Mlle Jourdain 1947) ; pour certains auteurs (H. Laborit et P. Morand) le système réticulo-endothélial serait également générateur de pseudo-cholinestérase, tandis que pour d'autres (Herschberg il n'en produirait pas. C'est, à peu près exclusivement, la pseudo-cholinestérase que nous dosons dans le sérum.

3°) *DOSAGE.*

Les méthodes de dosage utilisées en clinique sont fort nombreuses. Nous les grouperons schématiquement sous deux rubriques.

a) *Méthodes manométriques* (Ammon).

On dose à l'appareil de Warburg la quantité de CO_2 dégagé par action sur le bicarbonate de soude de l'acide acétique résultant de l'hydrolyse enzymatique.

b) *Méthodes chimiques.* (Stedmann et White).

Dosage direct de l'acide acétique libéré par action du sérum sur une solution d'acétylcholine à 2 °/₀₀, en présence d'indicateurs colorés. On neutralise toutes les 5 minutes, par une solution de soude N/100 et ceci pendant 20 minutes. Le nombre de CC de soude utilisés à la fin du dosage représente le chiffre de l'activité cholinesterosique.

Pour pratiquer nos recherches nous avons utilisé une méthode analogue : méthode de V. Segonzac et Mlle de Prat modifiée par le Dr Servantie.

4°) *TAUX de la CHOLINESTERASE CHEZ L'INDIVIDU NORMAL.*

Chez le sujet normal ce taux varie entre 4 et 6 pour P. Cristol, P. Passouant C. Benezech et Mlle Dutarte-Vincent et Mlle de Prat ; entre 4,2 et 5,2 pour Fiessinger, Glomaud et Carlotti, résultats confirmés dans une thèse récente faite au laboratoire du Dr Servantie (Mlle Jourdain, Bordeaux 1947).

A la lecture de ces chiffres le taux de la cholinestérase sérique nous apparaît très variable d'un individu à l'autre ; par contre il est remarquablement fixe chez un même sujet. Pour juger de ses modifications au cours des différents états pathologiques il est donc nécessaire de pratiquer plusieurs dosages comparatifs *chez le même malade ;* nous avons respecté cette ligne de conduite au cours de nos travaux.

La cholinestérase n'est pas influencée par le jeûne, la digestion, le sexe. Elle est également indépendante de l'âge (Valhquist 1935 — Holl et Lucas 1937 — Milhorat 1938, Pirolle 1941) sauf pour le nouveau-né où Faber en 1943 l'a trouvée abaisée. Nous l'avons nous-même recherchée dans le sérum de quelques enfants, de 6 à 15 ans, du service chirurgical de Monsieur le Professeur Loubat, pouvant être considérés comme normaux à ce point de vue scoliotiques, fracturés, opérés d'appendicite banale en instance de départ). Les chiffres obtenus se situent entre 4 et 6.

5° *REGULATION NERVEUSE DE LA CHOLINESTERASE SERIQUE*

"Des observations expérimentales et cliniques nous permettent de supposer que la cholinestérase sérique est sous la dépendance d'une action régulatrice de la part du système nerveux central. Divers arguments sont en faveur de l'existence d'un centre de régulation nerveuse de la cholinestérase sérique siégeant dans la région hypothalamique" (HERSCHBERG) Thèse de Sciences Paris 1946).

CONCLUSION

Nous avons rappelé brièvement les principales données que nous fournissent l'expérimentation et la clinique dans l'étude de la cholinestérase chez l'individu normal. - Au cours du paragraphe suivant nous allons étudier la contribution que peut nous apporter son étude dans la compréhension de certains phénomènes morbides.

II. - LA CHOLINESTERASE EN PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

C'est au cours des diverses affections neuro-musculaires qu'ont été faites les premières recherches sur la cholinestérase en pathologie humaine .

Dès 1936 HICKS et MAC KAY notent dans les myopathies et les myasthénies, une hausse de la cholinestérase, résultats infirmés par les recherches de STEDMAN et RUSSEL, de PICHLER, de JONES et STADIE, et enfin de WILSON et STONES (1944) qui observent un taux enzymatique diminué ou normal.

Dans la maladie de PARKINSON, YOKOTI trouve une cholinestérase abaissée tandis que PACHLER la trouve normale, KASWIN augmentée.

Dans les polynévrites (KASWIN et FROMENT) : accroissement de la diastase dans les polynévrites arsenicales et alcooliques, taux normal ou réduit dans les polynévrites diabétiques et diphtériques, sans que les auteurs puissent expliquer cette discordance.

Au cours des tétanies diminution de la cholinestérase dans certains cas (G. SEGONZAC, Mlle de PRAT et PRIGOO) augmentation dans d'autres.

Il ressort de ce rapide exposé que l'étude de la cholinestérase s'est montrée particulièrement décevante au cours de tous les syndromes neuro-musculaires. Il paraissait cependant logique d'en attendre des résultats intéressants après la découverte de l'action enzymatique sur l'acétylcholine dont le rôle de médiateur chimique dans les processus de transmission nerveuse était définitivement admis.

Ces faits paradoxaux peuvent s'expliquer si on admet la notion de dualité des cholinestérases : la cholinestérase vraie du tissu nerveux dont le dosage pourrait nous renseigner sur le métabolisme acétylcholinique n'existe pratiquement pas dans le sérum ; mais ce que nous y trouvons c'est la pseudo-cholinestérase non spécifique qui, semble-t-il, est sous la dépendance du foie : c'est, en effet, au cours des affections hépatiques que l'étude de la cholinestérase sérique se révèle la plus féconde et donne les résultats les plus constants.

Dès 1942 D. Vincent et Mlle de Prat signalent son abaissement dans l'insuffisance hépatique grave. Par la suite Fiessinger. Glomaud et Carlotti (1944) en font une étude très détaillée au cours des cirrhoses et mettent en relief sa valeur diagnostique et pronostique - L. Rimbaud, P. Passouant, C. Benezech, G. Vallat et Mlle Dutarte (1946) notent à leur tour l'abaissement marqué de la diastase au cours des cirrhoses - et ce d'autant plus que l'atteinte hépatique est plus profonde - et des ictères par hépatite, tandis que dans les ictères lithiasiques elle se trouve peu modifiée.

Mlle Jourdain, reprenant l'étude du diagnostic biologique des ictères, aboutit à des conclusions analogues (Thèse de Bordeaux 1947).

De ce qui précède il résulte que la cholinestérase apparait comme un critère fidèle de l'atteinte hépatique dont elle suit l'évolution.

Néanmoins, ainsi que font remarquer N. Fiesssinger, Glomaud et Carlotti dans une communication à l'Académie de Médecine (9 mai 1944) ; " l'abaissement de la cholinestérase n'est pas spécifique des affections hépatiques et s'observe dans les maladies où, en dehors de toute affection hépatique, on observe une altération importante de l'état général ". Les intoxications endogènes : urémie (Schaller, Rumma et Sibul, Mogens-Faber et Milhorat), tuberculose évolutive pulmonaire (Vahlquist), pneumonies, toxémies (Dikshit et Mabral), insuffisance cardiaques graves (Mogens-Faber), stades avancés du cancer (Milhorat), anémies aigües, cachexies (Milhorat), s'accompagnent d'une diminution de l'activité enzymatique. De même, les intoxications exogènes, alcoolique, fluorée, saturnine, les états de dénutrition et les avitaminoses.

Par contre la cholinestérase est élevée dans les états d'asthme essentiel (E. Aron et A. D. Herschberg), le diabète non traité, l'hypertention essentielle (Libbrecht).

EN RÉSUMÉ

La mesure de la cholinestérase sérique ne nous fournit pas de renseignements valables au cours des syndromes neuro-musculaires. Elle est un test humoral des affections hépatiques, toxiques ou toxi-infectieuses toutes les fois que l'état général est profondément atteint. Elle peut être intéressante à rechercher dans le diabète, l'asthme et l'hypertention essentielle.

CHAPITRE DEUXIEME

CHOLINESTERASE ET ACCIDENTS SERIQUES

Au cours des accidents sériques qui nous intéressent plus particulièrement, l'étude de la cholinestérase demeure assez fragmentaire et l'accord ne semble pas réalisé quant aux résultats obtenus.

1. *DANS LE CHOC ANAPHYLACTIQUE.*

H. Laborit et P. Morand à la suite des dosages cliniques et expérimentaux arrivent aux constatations suivantes (Presse Médicale 1946 - 38 - 533),

- la cholinestérase se trouve très abaissée au cours des accidents anaphylactiques.

- chez l'animal sensibilisé on parvient à inhiber l'activité cholinestérasique.

- on obtient un syndrome analogue, cliniquement et biologiquement, au choc anaphylactique, par injection d'ésérine + acétylcholine.

enfin on peut éviter l'apparition du choc chez le cobaye par un apport massif de cholinestérase.

Ces auteurs émettent en outre, l'hypothèse que la diastase est entraînée avec la molécule protéique au cours du bouleversement physico-chimique du choc ; de plus, ce bouleversement provoque, par irritation nerveuse, une libération d'acétylcholine laquelle est d'autant plus libre que l'enzyme est plus inhibé.

Donc : " le choc anaphylactique et anaphylactoïde est un choc acétylcholinique ", mais : " le terrain anaphylactique et la sensibilisation sont caractérisés par une baisse importante de l'activité cholinestérasique ".

Nous remarquerons seulement que Laborit et Morand ne précisent pas très exactement les phénomènes qu'ils étudient ; en particulier le fait de parvenir chez le lapin : " par sensibilisation progressive à supprimer le pouvoir cholinestérasique du sérum " ne reproduit pas l'anaphylaxie au sens où l'entend C. Richet ; il nous paraît même s'agir là plutôt d'une expérience d'anti-anaphylaxie qui, si elle est poursuivie trop longtemps, peut aboutir à une intoxication secondaire.

Dans un article récent paru dans la Presse médicale (1947-28-314) E. ARON et AD. HERSCHBERG aboutissent à des conclusions opposées à celles des auteurs précédents. Pour eux :

- il n'y a pas de baisse de la cholinestérase chez le cobaye au cours de la sensibilisation pas plus qu'au moment où apparaît le choc anaphylactique. De même les injections de substances sensibilisantes (histamine) (protéines diverses), ne modifient aucunement le taux diastasique. celui-ci est abaissé toutefois après l'injection d'ovalbumine et dans le choc traumatique ou médicamenteux.

- en clinique les états vagotoniques et les syndromes allergiques ne s'accompagnent pas d'une baisse de la choli. nestérase.

- Enfin il n'y a pas d'augmentation de l'acétylcholine au cours de l'anaphylaxie, mais " une sensibilité extrême des récepteurs tissulaires envers l'acétylcholine ".

II. - *DANS LES ACCIDENTS TARDIFS*

Il ne nous a pas été donné d'étudier les états de choc anaphylactique, mais par contre, nous avons observé un certain nombre d'accidents tardifs du sérum au cours desquels il nous a paru intéressant de rechercher s'il y avait ou non des modifications de la cholinestérase.

Tous ces examens (sauf un) ont été faits chez des enfants. Les résultats en sont d'ailleurs applicables à l'adulte puisque le taux enzymatique est le même chez l'adulte que chez l'enfant.

Sachant combien la cholinestérase est variable d'un sujet à l'autre, dans les limites de la normale, nous avons toujours pratiqué un dosage avant et pendant la maladie sérique afin d'obtenir des chiffres comparatifs. Dans les rares cas où cela n'a pas été possible, nous ne publions que des résultats assez éloignés du taux normal pour permettre une interprétation.

OBS. I. — Service de M. le Professeur FONTAN.

L. ..... Jean, 9 ans - Entré le 15-1-47.

Dg : angine diphtérique grave - Sérum 35.000 unités + 20 cc sérum anti-strepto + 20 cc serum anti GG

Le 21-1-47 Cholinestérase.. 6,45

Le 25-1-47 Eruption sérique assez intense cholinestérase 3,8

Le 28-1-47 : l'enfant présente une hépatite avec ictère qui nous semble attribuable à un syndrôme malin secondaire comme le prouvera l'apparition d'autres accidents par la suite.

La cholinestérase s'abaisse encore : 1,25
alors que le cholestérol est à..... 1 gr. 10
et la prothrombine à..... 40 °/₀

L'ictère s'améliore et le 7-2-47 il a disparu de même que l'éruption.

la cholinestérase remonte..... 4,01
cholestérol..... 1 gr. 50
prothrombine..... 100 °/₀

Le 15-2-47 : la choliestérase est - à 4,75, encore au-dessous de son taux initial objectivant ainsi la persistance de l'intoxication.

L'enfant fait alors une myocardite ; son état est désespéré, il est repris par sa famille. Nous avons su depuis qu'il avait parfaitement guéri.

OBS. II. — Service de Monsieur le Professeur AUBERTIN.
V..... Claudette, 6 ans - Entrée le 17-2-47.
Dg : ang. diphtérique commune - Sérum : 60.000 U.

Le 20-2-47 : cholinestérase..... 3,50

Le 25-2-47 : éruption sérique moyenne
cholinestérase..... 2,50

OBS. III. — Service de Monsieur le Professeur AUBERTIN.
M..... Josette, 13 ans - Entrée le 21-2-47.
Dg : ang. diphtérique commune - Sérum : 60.000 U.

Le 25-2-47 : cholinestérase..... 5,73

Le 4-3-47 : éruption sérique assez légère
cholinestérase..... 4,62

OBS. IV. — Service de Monsieur le Professeur FONTAN.
F..... Josiane, 4 ans 1/2.
Entrée le 2-3-47.
Dg : contact diphtérique - Sérum préventif : 10.000 U.

Le 4-3-47 : cholinestérase..... 4 22

Le 13-3-47 : éruption sérique général. cholinestérase. 2,63

OBS. V. — Service de Monsieur le Professeur DAMADE
T.... ..... Suzanne, 23 ans - Entrée le 12-3-47
Dg : angine diphtérique grave. Sérum : 200.000 U.

Le 19-3-47 : accidents sériques banaux, cholinestérase. 2,88

Le 26-3-47 : apparaissent des arthralgies aux mains et aux pieds.

Le 27-3-47 : disparition de l'éruption, puis arthralgies des membres supérieurs. Adénopathies multiples.

Le 31-3-47 : La malade est traitée à l'antergan. Cependant purpura fessier, bouffissure de la face, montée de la température.

Le 2-4-47 : Les manifestations cliniques rentrent dans l'ordre, néanmoins la maladie sérique n'est pas encore guérie comme le montrent la persistance de la température et de la chute cholinestérasique : 2,30
(nous n'avons pu, à notre grand regret doser cette dernière pendant la période aigüe).

OBS. VI. — Service de Monsieur le Professeur FONTAN
R..... Michel, 5 ans - entré le 23-3-47
Dg : angine diphtérique grave. Sérum : 80.000 U.

Le 29-3-47 : cholinestérase 4,36

Le 2-4-47 : accidents sériques moyens, cholinestérase 3.80

OBS. VII. — Service de Monsieur le Professeur FONTAN.
T..... Denise, 9 ans - Entrée le 24-3-47.
Dg : ang. diphtérique commune - Sérum : 70.000 U.

Le 29-3-47 : cholinestérase.. .... 4.64

Le 2-4-47 : accidents sériques fugaces ; la cholinestérase n'est pas modifiée..... 4,60

OBS. VIII. — Service de Monsieur le Professeur AUBERTIN.
B..... Jacques, 10 ans - Transéaté de la salle 16 le 23-4-47
Dg : angine suspecte. Sérum : 30.000 U.

Le 26-4-47 : cholinestérase..... ..... 5.27
L'enfant reçoit de l'antergan à titre préventif 0 gr. 30 pendant 6 jours. Non seulement il ne fait pas d'accidents sériques mais sa cholinestérase est augmentée :

Le 8-5-47 : 7

OBS. IX. — Service de M. le Professeur AUBERTIN.
D..... Marguerite, 11 ans - Entrée le 29-4-47.
Dg : ang. diphtérique commune - Sérum : 30.000 U.

Le 29-4-47 : cholinestérase..... 5,20

Le 8-5-47 : il n'y a pas eu d'accidents sériques
cholinestérase..... 5,10

OBS. X. — Service de Monsieur le Professeur FONTAN.
G..... Nicole, 6 ans - Entrée le 27-4-47.
Dg : ang. diphtérique commune - Sérum : 50.000 U

Le 29-4-47 : cholinestérase..... 4,90

Le 8-5-47 : éruption très fugace cholinestérase
analogue..... 5

OBS. XI. — Service de M. le Professeur FONTAN.
V..... Yves, 5 ans - Entré le 24-5-47.
Dg : angine diphtérique commune - Sérum : 30.000 U.

Le 25-5-47 : cholinestérase..... 6,20

Le 1-6-47 : accidents séri. moyens cholinestérase.. 5,30

OBS. XII. — Service de Monsieur le Professeur FONTAN.
L..... Claudette, 5 ans - Entrée le 11-6-47.
Dg ; angine diphtérique grave. Sérum :180.000 U.

Le 13-6-47 : cholinestérase..... 5,5

Le 17-6-47 : éruption séri. moyenne cholinestérase 4,7

OBS. XIII. — Service de Monsieur le Professeur FONTAN.
F..... Pierrette, 3 ans - Entrée le 5-6.47.
Dg : angine diphtérique commune - Sérum : 60.000 U.

Le 7-6-47 : cholinestérase..... 7,4

Le 17-6-47 : éruption sérique génér. cholinestérase. 2,32

OBS. XIV. — Service de Monsieur le Professeur FONTAN.
M..... Yves, 5 ans - Entré le 15-6-47.
Dg : angine diphtérique grave. Sérum : 110.000 U.

Le 17-6-47 : cholinestérase..... 4

Le 28-6-47 : il n'y a pas eu d'accidents sériques
cholinestérase..... 3,90

Le 4-7-47 : éruption purpurique cholinestérase... 1,55

OBS. XV. — Service de Monsieur le Professeur AUBERTIN.
B..... André, 2 ans 1/2 Entré le 4-6-47.
Dg : angine + coryza diphtérique + croup.
Sérum : 80.000 U.

Le 4-6-47 : cholinestérase.... 9
(chiffre non explicable cliniquement)

Le 28-6-47 : éruption sérique génér. cholinestérase. 4,20
Dans ce cas le taux initial très élevé de la cholinestérase a paru retarder la production de l'accident sérique.

OBS. XVI. — Service de Monsieur le Professeur AUBERTIN.
B... . Bernard, 8 ans - Entré le 9-3-47.
Dg : poliomyelite - Sérum antipoliomyélitique américain .... 40 c. c.

Le 17-3-47 : éruption séri. moyenne cholinestérase. 3,15

TABLEAU SYNOPTIQUE

OBS	DIPHTÉRIE	SERUM	CHOLINESTERASE		
			av. ac. sér.	pdt ac. sér.	peu ou pas d'ac. sér.
I	grave	350.000 U + anti-strepto 20 cc + anti G G 20 cc	6,45	généralisé 3,8 syndrome malin ictère 1,25	
II	commune	60 000 U	3,50	moyen 2 50	
III	commune	60.000	5,73	léger 4,62	
IV	contact	10.000	4,22	généralisé 2,63	
V	grave	200 000		sévère 2,88 2.30	
VI	grave	80 000	4,36	moyen 2,80	
VII	commune	70.000	4,64		4,60
VIII	soupçonnée	30 000	5,27		7 (antergan)
IX	commune	30 000	5,20		5,10
X	commune	50.000	4,90		5,
XI	commune	30.000	6,20	moyen 5,30	
XII	grave	180 000	5,50	moyen 4,70	
XIII	commune	60.000	7,40	généralisé 2,32	
XIV	grave	110 000	4.	purpurique 1,55	
XV	croup	80.000	9	généralisé 4,20	
XVI	poliomyél.	40 cc		moyen 3,15	

CONCLUSIONS

1° Nous avons obtenu dans tous les cas de maladie sérique nettement caractérisée une baisse du taux de la cholinestérase.

2° Cette baisse est proportionnelle à l'intensité des accidents et non à la quantité de sérum reçue. Elle n'existe pas dans les cas d'accidents très faibles (OBS VII et X.), ou lorsqu'il n'y en a pas (OBS. IX) ; en effet nous ne pouvons pas tenir compte, avec nos techniques de dosage actuelles, de variations de 0,04 ou 0,10.

3° Elle semble assez brutale et ne se produire qu'au moment des phénomènes sériques ; nous avons vu la cholinestérase passer de 6,45 à 3,80 en 4 jours (OBS. 1).

4° Enfin la baisse de cholinestérase *dans la diphtérie commune*, est bien liée à l'apparition des accidents sériques et non à l'infection elle-même car :

a) les premiers dosages montrent un taux enzymatique normal (sauf dans l'obs. II où il est un peu diminué, et dans les Obs. XIII et XV. où il est augmenté) alors qu'ils ont été pratiqués dans certains cas plusieurs jours après le début de la maladie, à un moment où l'intoxication diphtérique aurait eu le temps de se manifester.

b) l'hypoactivité cholinestérasique est proportionnelle à l'intensité de la maladie sérique et non au processus infectieux : une enfant ayant reçu du sérum à titre uniquement préventif voit sa cholinestérase passer de 4,22 à 2,63 après un érythème sérique généralisé (Obs. IV) alors qu'une autre ayant une angine grave a une cholinestérase qui varie seulement de 5,50 à 4,70 après une éruption moyenne (Obs. XII).

c) par contre dans un cas de syndrome malin (Obs. I.) nous avons noté une importante baisse diastasique comme on pouvait s'y attendre étant donnée la constance de l'atteinte hépatique au cours des syndromes malins.

Dès lors si nous admettons que la cholinestérase du sérum a son origine dans le foie, origine qui, à l'heure actuelle, ne semble plus guère discutable, il est logique d'en déduire que l'apparition des accidents sériques s'accompagne d'une lésion de cet organe - et du système réticulo-endothélial comme le prouvent la monocytose sanguine et les manifestations ganglionnaires fréquentes ; mais la production de cholinestérase au niveau du système réticulo-endothélial étant encore controversée, nous sommes ici sur un terrain plus

mouvant. Comment la lésion hépatique pourrait-elle s'établir sinon par un mécanisme toxique ? Nous savons, d'ailleurs, combien est fréquente la baisse de la cholinestérase au cours des intoxications exogènes et endogènes. Tout se passe comme si l'organisme luttait pendant un certain temps contre les protéines étrangères qui lui sont imposées jusqu'au moment où, ses défenses étant débordées, une fraction d'antigène est incomplètement détruite (et nous rejoignons ici la théorie de DANIELOPOLU) : ces protéines indésirables se comporteraient comme des substances toxiques et produiraient tout naturellement les lésions fonctionnelles cellulaires dont nous avons parlé plus haut. Une baisse cholinestérasique s'ensuivrait. Quant à l'histamine formée au moment de l'érythème sérique, il est possible qu'elle le soit partiellement au niveau du tissus hépatique altéré où, nous le savons, elle existe à l'état normal.

Ainsi la baisse de la cholinestérase n'est pas le primum movens, mais le témoin de la production des accidents sériques tardifs. Il va s'en dire que nous ne prétendons pas expliquer par sa seule mesure des phénomènes aussi complexes ; mais il nous a paru intéressant de la mettre en évidence car elle vient corroborer certaines théories émises avant nous par des auteurs dont l'autorité est incontestable.

Chercherons-nous à interpréter de la même manière le mécanisme de production du choc sérique ? Evidemment non. Que nous admettions avec DANIELOPOLU et LABORIT et MORAND la libération d'acétylcholine, ou avec ARON et HERSCHBERG " la modification de la réactivité cellulaire dans le sens d'une hypersensibilité aux excitations vagales en même temps... (que la) baisse du seuil d'excitation des noyaux centraux du parasympathique ", il s'agit là de phénomèmes d'ordre neuro-végétatif sur lesquels la mesure de la cholinestérase sérique est tout à fait incapable de nous renseigner.

Il y a peut-être une variation de la diastase mais il est logique de penser qu'elle porte sur la cholinestérase spécifique et non sur la pseudo-cholinestérase.

TROISIÈME PARTIE

ESSAI D'UNE CONCEPTION ACTUELLE SUR LA PATHOGÉNIE DES ACCIDENTS SÉRIQUES

Dans les chapîtres précédents nous avons passé en revue les différentes théories émises pour expliquer le mécanisme des troubles consécutifs à l'introduction dans le corps humain, à titre thérapeutique, d'un sérum étranger. Par l'étude de la cholinestérase sérique nous avons confirmé l'impression clinique d'une différence de nature entre le choc précoce et les accidents tardifs. Nous allons essayer de faire la syntèse de tous les travaux que nous rapportons, ne nous dissimulant pas les difficultés d'une telle entreprise et le caractère forcément hypothétique de certaines de nos conclusions.

Nous parlerons rapidement des réactions locales et focales avant d'aborder le problème des réactions générales qui constitue l'essentiel de notre exposé.

I. - MECANISME DES ACCIDENTS LOCAUX ET LOCALISES.

Ces accidents relèvent tous de processus de vaso-dilatation avec exsudation. Ils doivent leurs caractères particuliers aux conditions locales anatomiques et physiologiques.

Le phénomène d'Arthus qui est le type même de la réaction locale s'explique non point par l'anaphylaxie mais par la destruction intense et plus précoce qu'ailleurs du sérum injecté. En eflet Opie a montré que ce phénomène est lié à l'apparition de précipitines et n'existe pas chez les animaux incapables de fabriquer des anticorps.

Les conditions locales, richesse en nerfs sensitifs et frottements répétés (Tinel) rendent compte pour une part des accidents cutanés et articulaires : par simple réflexe anti-dromique il y a libération en quantité anormale d'histamine, favorisée par un état humoral spécial.

De même la localisation habituelle des polynévrites sériques aux territoires des racines C_5 - C_6 - C_7 s'explique par une vaso-dilatation des vaisseaux nourriciers de ces racines (Leri), laquelle accompagne l'urticaire (Cathala et Garcin) ; elle provoque des altérations des fibres et de la gaine de myéline car ces racines-là occupent un rétrécissement physiologique du canal rachidien (Sicard et de Genne).

Il est probable qu'il en est de même au niveau des autres organes.

II. — MÉCANISME DES ACCIDENTS FOCAUX

Les accidents focaux malgré leur rareté traduisent, s'ils sont précoces, une réaction de conflit thérapeutique comparable à la réaction d'Herxheimer ; Tardifs ils paraissent devoir être mis sur le compte d'une reprise infectieuse ou, dans certains cas, d'une réaction biotropique de Milian.

III. — RÉACTIONS GÉNÉRALES

Actuellement nous croyons pouvoir adopter la classification pathogènique qui parut normale au moment de la découverte de l'anaphylaxie et oppose aux accidents précoces, d'ordre anaphylactique, les accidents tardifs d'intoxication protéique. En effet, tandis que les premiers possèdent tous les caractères d'un choc banal, les autres réalisent une maladie spécifique. Est-ce à dire que ces deux phénomènes ne présentent aucune parenté ? Les travaux de Danielopolu montrent qu'il n'en est pas ainsi.

1° *Mécanisme du choc sérique.*

Les accidents immédiats de la sérothérapie possèdent toutes les propriétés de l'anaphylaxie (C. Richet) et réalisent les mêmes troubles que le choc acétylcholinique (Danielopolu).

La pathogénie du choc sérique paraît bien établie : le conflit antigène-anticorps provoque une libération d'acétylcholine qui, si elle atteint un taux convenable déclanche non seulement une vaso-dilatation artérielle et une broncho-constriction, mais encore un réflexe antidromique par irritation des fibres sensitives endo-vasculaires ; il en résulte une libération d'histamine qui augmente les troubles en déterminant une vaso-dilatation capillaire.

Le taux de la cholinestérase reste invariable au cours de ce phénomène, contrairement à ce que nous avons constaté dans la maladie du sérum.

Le mécanisme du choc sérique apparaît double :

a) Choc paraphylactique acétylcholinique conséquence de la réaction intracellulaire antigène-anticorps qui représente le phénomène principal.

b) - Choc paraphylactique histaminique secondaire à la violente perturbation endovasculaire causée par le premier.

A ces troubles l'organisme répond par une libération d'hormone vaso-constrictive, la sympathine ; mais cette réaction est trop lente et les réserves de l'organisme en présympathine insuffisantes. L'injection d'adrénaline s'impose donc : elle représente la médication spécifique du choc. Son action est d'ailleurs remarquable, fait qui confirme son rôle comme thérapeutique non seulement symptomatique mais pathogénique.

2°) *Mécanisme de la Maladie du sérum.*

La pathogénie de la maladie sérique a toujours été beaucoup plus discutée que celle des accidents précoces. Nous avons montré dans les pages précédentes qu'elle ne peut s'expliquer par l'anaphylaxie et possède tous les caractères d'une maladie spécifique. Quel est le mécanisme de ce phénomène ? Plusieurs constatations vont nous permettre de répondre à cette question.

a) *Date d'apparition des accidents.*

La maladie sérique survient quelques jours après l'injection. A ce moment naissent dans les humeurs des précipitines qui tendent à détruire le sérum, tandis que le taux antitoxique du sang subit une baisse rapide (Marfan et Lemaire). Au contraire s'il n'y a pas d'accidents les précipitines ne prennent pas naissance et l'immunité passive persiste beaucoup plus longtemps.

La maladie du sérum parait donc liée à la destruction des protéines étrangères introduites à titre thérapeutique.

b) *Rôle du sérum injecté.*

Il est difficile de se faire une idée exacte des réactions d'un sujet en considérant seulement la nature, le volume et la voie d'introduction d'un sérum.

Sauf de rarissismes exceptions les sérums thérapeutiques employés sont le sérum équin et le sérum humain, mais tandis que le premier donne des accidents dans 60 et 75 °/, des cas (Lesne, Mouriquant :.. etc.) le second n'en produit que dans 2 à 3 °/, seulement (Debre).

La voie d'introduction de sérum injecté a une importance moindre qu'on pourrait le penser à priori ; cependant il est universellement admis que les fortes quantités créent des accidents plus intenses que les autres.

On a cherché a rendre les sérums moins toxiques en les purifiant : Sérum purifié de l'Institut Pasteur (méthode de Ramon) Solution d'antitoxine américaine.

Il apparaît aujourd'hui que les moins dangereux sont les plus pauvres en albumine.

c) *Rôle du terrain.*

La gravité de la maladie sérique n'est pas seulement fonction du sérum, mais encore du terrain. Certains sujets ont des accidents tardifs plus facilement que d'autres, ce sont: " tous ceux qui ressortissent à la diathèse hémocolloïdo-classique " (G. Dreyfus). Asthme et coryza spamodique (Mackenzie), urticaire, eczéma, hépatisme léger, maladie de Quincke, etc...

De même réagissent les déséquilibrés du système neuro-végétatif (Garrelon et Tinel), les hyperthyroïdiens de Javergne et Petit Demange), les tuberculeux Roux, Sevestre Martin, Castaigne.

Il s'agit dans tous les cas de sujets possédant un trouble de la nutrition et dont les organes de défense système réticulo-endothélial et foie) se laissent facilement déborder et intoxiquer.

d. - *Rôle du foie et du Système réticulo-endothélial.*

Ces deux éléments ont une action couplée dans les phénomènes de détoxication de l'organisme. Tandis que les histiocytes par leurs propriétés colloïdopexiques fixent les éléments inutiles après l'action des anticorps et commencent leur désintégration, le foie termine cette lyse en donnant naissance à l'urée. Le cycle de la destruction normale d'une albumine comporte sa transformation en polypeptides, acides aminés, puis urée; mais cette évolution est lente. En effet le foie vis-à-vis de ces corps: " ne peut procéder qu'à une épuration lente et étalée " (Flessinger et Lançon), il est incapable de les transformer rapidement en urée. Si ces corps sont brutalement injectés dans la circulation ils provoquent des troubles qui peuvent aller jusqu'à réaliser un choc toxique (choc opératoire de P. Duval). Au contraire si les capacités du foie ne sont pas dépassées il n'y a pas d'accidents; seul le taux d'urée s'élève.

Ces faits sont applicables à la maladie sérique; la formation de précipitines déclanche la destruction d'une quantité trop importante d'albumine qui intoxique le foie. Cette intoxication peut même aller jusqu'à l'apparition d'ictère (Carroli, Ledru et Stoopen), mais reste le plus souvent discrète.

c) *Tests d'intoxication.*

Au cours de l'autolyse des albumines une importante quantité d'histidine prend naissance. Si l'état humoral est normal elle est transformée en urée par le foie. Au contraire s'il est perturbé elle peut être décarboxylée. C'est ce qui se passe dans la maladie sérique. L'augmentation de l'histaminémie traduit donc l'intoxication de l'organisme.

L'abaissement du taux de la cholinestérase sérique en est également un test. Il permet de déceler des états de légère insuffisance hépatique qui passeraient inaperçus cliniquement. Nous avons constaté au cours des éruptions sériques, une chute constante (de 15 à 70 °/₀ environ) de l'activité cholinestérasique du sérum. Ce fait nous permet de différencier nettement ces accidents du choc précoce dans lequel rien de semblable ne se produit (Herschberg) ; aussi bien parmi les différents chocs ne trouve-t-on une modification du taux de l'enzyme que pour ceux dont la nature est toxique (médicamenteux, traumatique).

L'état infectieux qui a nécessité la mise en jeu de la sérothérapie n'influence par ce taux, sauf dans le cas où apparait un syndrome malin.

f) *Action de la thérapeutique.*

Le peu d'efficacité et le nombre de médications pronées viennent encore confirmer le caractère toxique de la maladie sérique.

Sans doute l'atropine (Danielopolu) inhibant l'action de l'acétylcholine libérée et retardant l'apparition des accidents, est-elle de quelque secours ; de même les anti-histaminiques de synthèse en prévenant les troubles causés par l'histamine ont un rôle utile. Il faut également retenir l'hyposulfite non point en tant que médication de la floculation (Lumière) dont le rôle est hypothétique, mais en tant que produit indispensable à la fonction de détoxication hépatique (Loeper).

Cependant toutes ces thérapeutiques n'amènent pas la guérison de la maladie ; elles ne font qu'en corriger certains symptômes désagréables. Dans l'état actuel de nos connaissances il faut attendre l'élimination du toxique.

Ces diverses considérations éclairent la pathogénie de la maladie sérique et montrent toutes les inconnues qui subsistent dans son mécanisme intime.

En résumé, il paraît donc logique d'affirmer la nature toxique secondaire des accidents tardifs de la sérothérapie, tout en reconnaissant le rôle accessoire joué par l'acétylcholine dans ces phénomènes. L'histamine n'est que l'un des produits (sans doute le plus actif) qui prennent naissance au cours de la destruction des albumines étrangères.

CONCLUSIONS

1°) Les accidents brutaux de réinjection sont des accidents d'ordre anaphylactique caractérisés par une décharge d'écétylcholine ; on ne trouve pas, lorsqu'ils se produisent, une modification de la cholinestérase sérique.

2°) Les accidents tardifs de primo-injections sont des accidents d'ordre toxique ; s'ils apparaissent on enregistre une hypocholinestérasie traduisant l'atteinte de la cellule hépatique (et peut-être du système réticulo-endothélial). Cette baisse de l'enzyme du sérum :

est proportionnelle à l'intensité des accidents.
ne se produit pas lorsqu'ils sont absents ou trop fugaces
est indépendante de la quantité de sérum injecté.
accompagne l'apparation des phénomènes cliniques et n'est pas due au processus infectieux ayant nécessité la mise en jeu de la sérothérapie.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole, et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
BORDEAUX, le 8 Juillet 1947
Le Doyen :
Professeur DUPERIE.

Vu :
BORDEAUX, le 5 Juillet 1947
Le Président de Thèse :
Professeur FONTAN.

Vu et Permis d'imprimer :
BORDEAUX, le 9 Juillet 1947 :
Le Recteur :
A. MARCHAND.

BIBLIOGRAPHIE

Le nombre des ouvrages parus ne nous permet pas d'en rapporter ici toute la nomenclature. Nous nous en excusons et nous renvoyons pour plus de détails aux travaux dont le titre est marqué d'une (*).

1. — PATHOGÉNIE DES ACCIDENTS SERIQUES

ACHARD — La maladie sérique. Journ. des Praticiens. Sept. 1932.

ARTHUS — C. R. Sté. Biol. 1903 p. 867 et 1914 p. 104.

— — De l'anaphylaxie à l'immunité. Monographie Paris 1921.

AUBERTIN (E.) — Les accidents sériques Pratique Méd. Chir. T. VII.

BESREDKA — Plusieurs articles sur l'anaphylaxie. Ann. Inst. Pasteur 1907.

— — Choc anaphylactique et méthodes de désensibilisation. Monographie Paris 1930.

(*) — — Traité de l'anaphylaxie, in Traité de Physiologie ROGER et BINET.

BLUM et Van GAULAERT. — Modifications de la composition du sang au cours de la maladie du sérum. Divers C. R. de la Sté de Biol. T. XCI.

BARTOSCH, FELDBERG et NAGEL. — Divers articles. Pflügers Archiv. 1932-1933.

CECILE et DUREL — Action des antihistaminiques - Sté franc. de Derm. et Syph. 9 Juillet 1942.

DANIELOPOLU — Divers articles - Pres. méd. 1933-1934.

— — Rôle de l'acétylcholine en physiologie Ann. Méd. 1947. Phylaxie - paraphylaxie et maladie spécifique. Monographie 1946.

DRAGSTEDT et GEBAUER-FUELNEGG. — Am. Journ. of physiology 1932.

DREYFUS — Les accidents sériques Enc. Méd. Chir.

DREY FUS et WEISSENBACH. — Les accidents sériques Méd. et Chir. pratique 1930

DROUET et FLORENTIN. — S.R.E. et maladie sérique. Avenir méd. fév. 1931

DUVAL, ROUX et GOIFFON. — Essai sur l'intoxication par les polypeptides - Pres. méd. 1934, 91, 1785.

FERRAND	Traitement des accidents sériques par les antihistaminiques. Thèse B 1942.
FIESSINGER (N)	Intoxication par les plypeptides. Pres. mod. 1934, 91, 1785.
FIESSINGER et GAJDOS	Hyperergie cutanée histaminique acquise au cours de l'urticaire Pres. méd. 1945. I. I.
(*) FRIEDMANN	Système neuro-végétatif et anaphylaxie - Thèse Paris 1936.
LAVERGNE (de)	Pathogénie des accidents sériques. Pres. méd. 1927, 19, 290.
(*) LEGRAND	Pathogénie des accidents sériques - Thèse Marseille 1934.
LEMAIRE	Pathogénie de la séro-anaphylaxie. Thèse Paris 1906.
(*) LEVY (J)	Les traitements des accidents sériques. Thèse Bx 1934.
(*) LOEPER	La spécificité clinique en séméiologie - Monographie - Masson 1944.
LUMIÈRE	Le choc anaphylactique - C.R. Sté Biol. 3 déc. 1926.
—	Modalités de la floculation des colloïdes. Pres. méd. 1930 52, 873.
MANWARING	Journal of Physiology - Plusieurs articles 1923-1925.
MILIAN	Pathogénie des éruptions du sérum (origine biotropique) - Revue franc. Derm. Mars 1927.
MOLDOVAN et ZOLAYA	C.R. Sté Biol. T. LXXXIV.
(*) PARROT	Manifestations de l'anaphylaxie et substances histaminiques - Thèse Paris 1938.
PARROT (J.-L.)	Antihistaminiques. Pres. méd. 1942, 54, 771.
PIRQUET (von) et SCHICK	La maladie du sérum -Monographie Vienne 1905.
RAMEL	Pathogénie des accidents sériques. Rév. méd. Suisse Roman de 16 mars 1927.
REILLY	Système neuro-végétatif Enc. Méd. Chir.
RICHET (C.)	L'anaphylaxie - Monographie.
(*) TINEL	Le système neuro-végétatif. Masson 1937.
TZANK	Immunité, intolérance et biophylaxie Monographie 1932.
WIDAL et ROSTAINE	Pathogénie des accidents sériques Sté méd. Hop. Paris- 26 mars 1905.

(*) WIDAL, ABRAMI et PASTEUR-VALLERY-RADOT. — Congrès français méd. Strasbourg 1921.

WYROPAJEW Virchows. Archiv. 1935 p. 295.

II. — CHOLINESTERASE

ARON (E) et HERSCHBERG (A. D.). — Le dosage de la cholinestérase en clinique. Pres. méd. 1946, 7, 107.

(*) — Choc anaphylactique et cholinestérase sérique. Pres. méd. 1947, 28, 314.

CARE La cholinestérase sérique. Thèse méd. Paris 1946.

CASIER (H.) et DELAUNOIS (A. L.). — Recherches sur la pseudo-cholinestérase du sérum et la cholinestérase vraie des globules rouges. Experientia Bâle 1946, 2, nº 5 180.

CRISTOL (P) PASSOUANT (P) BENEZECH (C) et Mlle DUTARTE. — Valeur séméiologique de la cholinestérase sérique. Pres. méd. 1946, 40, 557.

DROUET (P) VERAIN (M) et FRANQUIN. — Recherches sur la cholinestérase du sérum à l'état normal et pathologique. Bul. Acad. Méd. 1942, 126, 412.

FIESSINGER (N) Cholinestérase en pathologie Rev. du foie 1945, III, 129

— Les estérifications et estérases hépatiques - Leur importance, en pathologie - Rev. du foie 1945, IV, 338.

FIESSINGER (N) et GLOMAUD — La cholinestérase en pathologie hépatique - Rev. du foie 1945, III, 129.

FIESSINGER (N), GLOMAUD et CARLOTTI — La cholinestérase dans les affections hépatiques - Bul. Acad. méd. 1944, 17, 128.

GLASSON (B) Répartition des cholinestérases dans le sang humain - Schweizerische Médizinische, Wochenschrit, Bâle 1945 75, 1011.

HERSCHBERG (A. D.) Conséquences thérapeutiques des dosages de la cholinestérase - Sté méd. chir. des Hop. libres 30 oct. 1945.

(*) HERSCHBERG (A. D.) Contribution à l'étude de la régulation physiologique du système acétychloline-cholinestérase - Thèse sciences Paris 1946.

— Signification de la cholinestérase en clinique (Sté méd. Ch. des Hop. libres 30 oct. 1945).

JOURDAIN (Mlle) Contribution au diagnostic biologique des ictères par des méthodes nouvelles - Thèse Bx 1947.

(*) KASWIN (A) La cholinestérase du sérum humain à l'état physiologique et dans divers états pathologiques - Pres. méd. 1945, 52, 713

LABORIT (H) et MORAND (P). — L'anaphylaxie vue sous le jour de l'activité cholinestérasique Pres. méd. 1946, 38, 533.

LABORIT (H) et MORAND (P) — La mesure de l'activité cholinastérasique du sérum. Mise au point d'une méthode applicable à la clinique. Pres. méd. 1945, 12, 131.

— Un nouvel examen biologtque : la recherche de l'activité cholinastérasique et ses conséquences en clinique. Pres. méd. 1946, 7, 106.

(*) LIBRECHT Cholinestérase et tension artérielle. Pres. méd. 1947. 15, 163.

MENDEL (B) et RUDNEY Studies ou cholinestérase - Cholinestérase and pseudo-cholinestérase - Biochem. Journ. 1943, 37, 59.

MENDEL (B) MUNDLE (D) et RUDNEY (N). — Studies on Cholinestérase specific test true cholinestérase and pseudo-cholinestérase, Biochem. Journ. 1943, 37, 413.

PASSOUANT, BENEZECH et DUTARTE (Mlle). — Considérations sur la valeur de la cholinestérase sérique en clinique. Sté des Sces. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc médit. 5 janv. 1945.

PRAT (Mlle de) Thèse pharmacie Toulouse 1945.

RIMBAUD (L) PASSOUANT (P) BENEZECH (C) et VALLAT (G). — La cholinestérase sérique au cours des affections hépatiques Sté des Sces méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc médit. 10 mai 1946,

VINCENT (D) Cholinestérase et pseudo-cholinestérase Pres. méd. 1946 41, 571.

— Foie et enzymes du sérum. Rev. du foie 1946, 5, 7,

VINCENT (D) SEGONZAC (C) et Mlle de PRAT. — Le dosage de la cholinestérase du sérum et son intérêt clinique. Toulouse méd. Avril 1944, 4, 206.

VINCENT et Mlle de PRAT Recherches sur la cholinestérase du sérum dans les syndromes d'insuffisances hépatiques. C. R. Sté Bio- 1942, 136, 821.

VITTOZ (A) Pouvoir cholinestérasique et cholinestérases. Pres. méd. 1946, 31, 450.